Effets de l'halothane sur les modifications de la PaCO₂, de l'équilibre acido-basique et de la ventilation provoquées par l'hypoxie chez le rat

Jean-Henri Gaudy MD,* Jean-François Sicard MD,†
Raymond Maneglia MD,* Marielle Quignon Atos*

Les effets d'une hypoxie progressive, par abaissement de la FiO₂ de 0,21 à 0,12, sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique artériels, ont été étudiés chez 13 rats éveillés et chez 13 rats anesthésiés avec de l'halothane (concentration inspirée = 1,1%). Les effets sur la ventilation de l'abaissement de la FiO₂ de 0,21 à 0,12 ont été étudiés chez 8 rats éveillés, puis anesthésiés. L'halothane provoqua une diminution de PaO₂ et une augmentation de PaCO₂, il supprima la réponse ventilatoire à l'hypoxie. Les effets de l'hypoxie sur PaCO₂ furent identiques chez les rats éveillés et chez les rats anesthésiés. Chez les rats éveillés, PaO₂ passant de 90,3 ± 5,9 mmHg à 42,3 ± 3,6 mmHg, PaCO₂ passa de 36,7 ± 3,3 mmHg à 28,1 ± 1,8 mmHg. Chez les rats anesthésiés, PaO₂ passant de 78,8 ± 6,2 mmHg à 34,8 ± 4,3 mmHg, PaCO₂ passa de 40,7 ± 2,8 mmHg à 31,9 ± 3,1 mmHg. La diminution de PaCO₂ au cours d'une hypoxie aiguë chez le rat anesthésié pourrait s'expliquer par une diminution de la production de gaz carbonique, provoquée par une diminution de la consommation d'oxygène, elle-même liée aux effets métaboliques et circulatoires de l'halothane et de l'hypoxie.

Key words

ANAESTHETICS VOLATILE: halothane;
HYPOXIA: acute;
CARBON DIOXIDE: blood levels.

*Laboratoire d'Anesthésiologie, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27, rue Chaligny, 75012 Paris, France. †Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale Hôpital Tenon, Paris, France.

Correspondence à adresser: Professeur Jean-Henri Gaudy, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale Hôpital Rothschild, 33, bd de Picpus, 75012 Paris, France.

Remerciements: Cette étude a été réalisée grâce à une aide de la Fondation pour la Recherche Médicale (France).

Accepté pour publication le 10 décembre, 1993.

The effects of progressive hypoxia, obtained by decreasing FiO₂ from 0.21 to 0.12, on arterial blood gases and acid-base balance were studied in 13 awake rats and 13 rats anaesthetized with halothane (inspired concentration 1.1%). The effects on ventilation of the decrease in FiO₂ from 0.21 to 0.12 were studied in eight rats, awake and then anaesthetized. Halothane causes a decrease in PaO₂ and an increase in PaCO₂; it abolishes the ventilatory response to hypoxia. The effects of hypoxia on PaCO₂ were identical in awake and in anaesthetized rats. In the awake rats, PaO₂ decreased from 90.3 ± 5.9 mmHg to 42.3 ± 3.6 mmHg, and PaCO₂ decreased from 36.7 ± 3.3 mmHg to 28.1 ± 1.8 mmHg. In the anaesthetized rats, PaO₂ decreased from 78.8 ± 6.2 mmHg to 34.8 ± 4.2 mmHg, and PaCO₂ decreased from 40.7 ± 2.8 mmHg to 31.9 ± 3.7 mmHg. The decrease in PaCO₂ during acute hypoxia in the anaesthetized rat could be explained by a decrease in CO₂ production, secondary to a decrease in oxygen consumption due to the metabolic and circulatory effects of halothane and hypoxia.

L'anesthésie générale retentit profondément sur le système respiratoire dont elle perturbe le fonctionnement en divers points : mécanique ventilatoire, échanges gazeux, contrôle de la ventilation.¹ Depuis le travail de Weiskopf et al.² qui ont montré, chez le chien, que l'halothane diminue la réponse ventilatoire à l'hypoxie, de nombreux auteurs ont confirmé ce fait chez l'homme, avec l'halothane³ et avec d'autres anesthésiques.⁴ Chez le sujet normal, éveillé, l'hypoxie provoque une hyperventilation, elle-même responsable d'une hypocapnie et d'une alcalose ventilatoire. Sous anesthésie à l'halothane, cette réponse ventilatoire étant supprimée, il ne devrait y avoir, du seul fait de la ventilation, de modification de PaCO₂ ni de pH_a. Cependant des facteurs autres que ventilatoires peuvent modifier la PaCO₂, comme des variations de la consommation d'oxygène et de la production de gaz carbonique,

ou bien des modifications hémodynamiques. Le présent travail se propose d'étudier, chez le rat éveillé et chez le rat anesthésié avec de l'halothane, les effets d'une hypoxie sur les gaz du sang artériel, sur l'équilibre acido-basique, et sur la ventilation.

Méthodes

L'étude a été réalisée chez 34 rats Wistar, mâles (IFFA CREDO, 69592, l'ARBRESLE, France). Les animaux ont été hébergés dans le laboratoire pendant une semaine avant les expériences, à 24–25°C de température ambiante. Les rats ont été divisés en trois groupes différents. Dans le groupe 1 ($n = 13$; poids, moyenne $\pm$ écart-type = 254,5 $\pm$ 26,5 g) et dans le groupe 2 ($n = 13$; poids, moyenne $\pm$ écart-type = 238,7 $\pm$ 30,3 g) les gaz du sang et l'équilibre acido-basique ont été mesurés au cours d'une hypoxie provoquée par l'abaissement progressif, en 30 minutes, de la FiO_2 de 0,21 à 0,12. Les animaux du groupe 1 ont été étudiés éveillés, ceux du groupe 2 sous anesthésie à l'halothane (concentration inspirée = 1,1%). Dans le groupe 3 ($n = 8$; poids, moyenne $\pm$ écart-type = 320,0 $\pm$ 17,5 g) les effets de l'hypoxie, provoquée par la diminution de FiO_2 de 0,21 à 0,12 en dix minutes, sur la ventilation ont été étudiés chez les animaux éveillés, puis chez les mêmes animaux anesthésiés (concentration inspirée d'halothane = 1,1%).

Chez 26 rats (groupe 1 et groupe 2) un cathéter a été mis en place dans l'artère carotide droite.⁵ Les expériences ont eu lieu deux à trois jours après l'opération. Les rats éveillés ont été installés dans un cylindre afin d'éviter des mouvements intempestifs et un éventuel arrachement du cathéter. Puis ils ont été placés dans une enceinte transparente (volume = 3 litres). Cette enceinte a été ventilée (3 L $\cdot$ min⁻¹) avec de l'air ou avec des mélanges hypoxiques (air + azote). La température centrale des animaux n'a pas été mesurée. La concentration d'oxygène dans les gaz inspirés a été mesurée à l'aide d'un analyseur Beckman OM11. La FiO_2 a été abaissée de 0,21 à 0,16 0,14 et 0,12 par paliers d'une durée de dix minutes chacun. A la fin de chaque palier, un échantillon de sang (150 μ l) a été prélevé afin de mesurer les gaz du sang et l'équilibre acido-basique (analyseur Instrumentation Laboratories, modèle 1302). La concentration d'hémoglobine a été mesurée lors du premier et du dernier prélèvement (Co-oxymètre, Instrumentation Laboratories, modèle 182). Dans le groupe 2 ($n = 13$), l'anesthésie a été induite, puis entretenue, avec de l'halothane (2% pendant cinq minutes, puis 1,1% pendant 60 minutes). La concentration d'halothane dans les gaz inspirés a été mesurée en continu (analyseur Normac Datex). Les animaux ont été placés dans l'enceinte transparente, en décubitus latéral droit. La température colique a été mesurée et maintenue entre 37 et 38°C grâce à une lampe

chauffante. Les tests d'hypoxie, identiques à ceux du groupe 1, ont débuté après 60 minutes d'inhalation de 1,1% d'halothane en air. La FiO_2 a été abaissée de 0,21 à 0,12; les gaz du sang et l'équilibre acido-basique ont été mesurés à la fin de chaque palier d'hypoxie.

Dans le groupe 3 ($n = 8$), la ventilation a été mesurée par une technique pléthysmographique,⁶ chez les animaux éveillés, puis anesthésiés. La température colique, la température et de degré d'hygrométrie dans le pléthysmographe, ont été mesurés. Les animaux éveillés étaient mis dans un cylindre afin de limiter leurs mouvements. Leur ventilation a été mesurée en air ($\text{FiO}_2 = 0,21$), puis au bout de dix minutes d'hypoxie ($\text{FiO}_2 = 0,12$). Puis les animaux ont été installés dans l'enceinte chauffée et anesthésiés (Fi halothane = 1,1%). La température colique a été maintenue à 38°–38°5C. Au bout d'une heure d'anesthésie, les rats ont été réinstallés dans le pléthysmographe (ce dernier étant ventilé par un mélange gazeux contenant 1,1% d'halothane). La ventilation a été mesurée en air, puis au bout de dix minutes d'hypoxie ($\text{FiO}_2 = 0,12$).

Les effets de l'hypoxie sur les gaz du sang et sur l'équilibre acido-basique ont été analysés, chez le rat éveillé (groupe 1) et chez le rat anesthésié (groupe 2) par une analyse de variance à deux facteurs dont un répété, et le test de Newman-Keuls a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Les effets de la diminution de FiO_2 sur la PaCO_2 du groupe 1 et sur la PaCO_2 du groupe 2 ont été comparés après transformation logarithmique. La relation PiO_2 – PaCO_2 a été utilisée. Les pentes des droites de régression ont été comparées par un test *t*. Les effets de l'anesthésie sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique ont été analysés en comparant les valeurs à $\text{FiO}_2 = 0,21$ du groupe 2 à celles du groupe 1 pour la même FiO_2 , par une analyse de variance. Les effets de l'anesthésie sur la réponse ventilatoire à l'hypoxie (groupe 3) ont été étudiés par une analyse de variance à 2 facteurs. Une valeur de $P < 0,05$ a été retenue comme significative.

Résultats

Dans le groupe 1 ($n = 13$, rats éveillés), entre le premier et le dernier prélèvement, la concentration d'hémoglobine diminue légèrement, de manière non significative, passant de 13,6 $\pm$ 1,1 g $\cdot$ 100 ml⁻¹ à 13,0 $\pm$ 1,2 g $\cdot$ 100 ml⁻¹.

L'anesthésie (groupe 3) provoque une diminution significative de la ventilation (182,0 $\pm$ 17,3 ml $\cdot$ min⁻¹ chez les rats anesthésiés contre 247,4 $\pm$ 48,6 ml $\cdot$ min⁻¹ chez les mêmes rats éveillés) (Figure 1). Cette diminution de la ventilation minute est due à une diminution significative du volume courant (1,73 $\pm$ 0,3 ml contre 2,2 $\pm$ 0,3 ml) et à une diminution non significative de la fréquence respiratoire (107,4 $\pm$ 16,2 contre 113,2 $\pm$ 21,9) (Tableau I). Les effets de l'anesthésie sur les gaz du sang

FIGURE 1 Effets de l'abaissement de la F_{iO_2} de 0,21 à 0,12 sur la PaO_2 (mmHg) et sur la ventilation minute ($VE\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) chez 8 rats éveillés (●) (groupe 3) et chez les mêmes 8 rats anesthésiés (■). Chez les rats éveillés l'hypoxie provoque une augmentation significative ($P < 0,05$) de la ventilation (*). En air, l'anesthésie provoque une diminution significative ($P < 0,05$) de la ventilation (★). Chez le rat anesthésié l'hypoxie ne modifie pas significativement la ventilation.

TABEAU I Effets de la diminution de F_{iO_2} de 0,21 à 0,12 sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique chez 13 rats éveillés (E) (Groupe 1) et chez 13 autres rats anesthésiés (A) (Groupe 2)

F_{iO_2}		0,21	0,12
$\dot{V}$ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$	E	247,4	381,0*
		8,6	61,2
	A	182,0†	215,0
VT ml		17,3	31,5
	E	2,2	2,8
		0,28	0,31
f	A	1,73†	2,01†
		0,30	0,29
	E	113,2	138,0
		21,9	29,3
	A	107,4	108,4
		16,2	14,8

*Différence ($P < 0,05$) par rapport à $F_{iO_2} = 0,21$ au sein de chaque groupe (éveillé ou anesthésié).
†Différence ($P < 0,05$) entre les deux groupes (éveillé ou anesthésié).

et sur l'équilibre acido-basique ont été examinés en comparant les valeurs des divers paramètres à F_{iO_2} 0,21 dans le groupe 1 (éveillés) et dans le groupe 2 (anesthésiés). La PaO_2 et le pHa sont significativement plus bas et la $PaCO_2$ est significativement plus élevée chez les rats anesthésiés.

TABEAU II Effets de la diminution de F_{iO_2} de 0,21 à 0,12 sur la ventilation minute ($V\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$), le volume courant (VT ml) et la fréquence respiratoire chez 8 rats éveillés (E) et chez les mêmes 8 rats anesthésiés (A) (Groupe 3).

F_{iO_2}		0,21	0,16	0,14	0,12
PaO_2 mmHg	E	90,3	61,6*	50,2*	42,3*
		5,9	4,5	4,2	3,6
	A	78,8†	52,5*	41,8*	34,8*
$PaCO_2$ mmHg		6,2	5,0†	4,2†	4,3†
	E	36,7	34,8*	32,0*	28,1*
		3,3	2,3	2,4	1,8
pHa	A	40,7†	37,4*	35,2*	31,9*
		2,8	2,7†	2,8†	3,1†
HCO_3^- $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	E	7,48	7,51*	7,53*	7,57*
		0,03	0,02	0,04	0,02
	A	7,44†	7,46*	7,47*	7,45*
		0,03	0,03†	0,03†	0,03†
	E	27,7	27,9	27,0*	26,6*
		1,7	1,3	2,0	1,5
	A	27,8	26,8	25,8*	22,8*
		1,6	1,5	1,9	3,4

*Différence ($P < 0,05$) entre F_{iO_2} 0,21 et F_{iO_2} 0,12.
†Différence ($P < 0,05$) entre éveillé et anesthésié.

Il est à signaler que, si lors des mesures chez le rat éveillé et chez le rat anesthésié, en air, les prélèvements sanguins furent faciles à effectuer, le sang remontant facilement, par saccades, dans le cathéter, lors de l'hypoxie chez le rat anesthésié, à F_{iO_2} 0,14 et 0,12, les prélèvements demandèrent plus de temps, le sang remontant dans le cathéter lentement et sans saccades.

Chez le rat éveillé (groupe 1) (Tableau II, Figure 2) la diminution de F_{iO_2} de 0,21 à 0,12 abaisse la PaO_2 de $90,3 \pm 5,9$ mmHg à $42,3 \pm 3,6$ mmHg. La $PaCO_2$ diminue significativement à chaque niveau d'hypoxie, passant de $36,7 \pm 3,3$ mmHg en air à $28,1 \pm 1,9$ mmHg à $F_{iO_2} = 0,12$. Le pHa augmente significativement à chaque niveau d'hypoxie, passant de $7,48 \pm 0,03$ en air à $7,57 \pm 0,02$ à $F_{iO_2} = 0,12$. La concentration plasmatique de bicarbonates diminue significativement à partir de $F_{iO_2} = 0,14$. Chez le rat anesthésié (groupe 2) (Tableau II, Figure 2), la diminution de F_{iO_2} de 0,21 à 0,12 abaisse la PaO_2 de $78,8 \pm 6,1$ mmHg à $34,8 \pm 4,3$ mmHg. La $PaCO_2$ diminue significativement à chaque niveau d'hypoxie, passant de $40,7 \pm 2,8$ mmHg en air à $31,9 \pm 3,1$ mmHg à $F_{iO_2} = 0,12$. Le pHa augmente significativement entre F_{iO_2} 0,21 et F_{iO_2} 0,16 ; il n'y a pas de variation significative à F_{iO_2} 0,14 et 0,12. La concentration plasmatique de bicarbonates diminue significativement entre 0,16 et 0,14 et entre 0,14 et 0,12 de F_{iO_2} . La relation F_{iO_2} - $PaCO_2$ n'étant pas li-

FIGURE 2 Effets de l'abaissement de FiO_2 de 0,21 à 0,12 sur la PaO_2 (mmHg) et sur la $PaCO_2$ (mmHg) chez 13 rats éveillés (●) (groupe 1) et chez 13 autres rats anesthésiés (■) (groupe 2). Dans les 2 groupes la diminution de PaO_2 s'accompagne d'une diminution significative ($P < 0,05$, *) de $PaCO_2$. Quelle que soit la PaO_2 , la $PaCO_2$ est significativement plus élevée ($P < 0,05$, ★) chez les rats anesthésiés.

néaire, afin de comparer les effets de l'hypoxie sur la $PaCO_2$ chez les rats éveillés et chez les rats anesthésiés, la relation $\log PaCO_2 - \log PiO_2$ a été étudiée pour les rats éveillés et comparée à la même relation chez les rats anesthésiés. Il n'y a pas de différence significative entre les pentes des deux relations (éveillé et anesthésié):

- Éveillé : $\log PaCO_2 = 0,46 \log PiO_2 + 0,58$
($r = 0,77$; $P < 0,01$).
- Anesthésié : $\log PaCO_2 = 0,42 \log PiO_2 + 0,69$
($r = 0,72$; $P < 0,01$).

Dans le groupe 3 (Tableau I, Figure 1), chez le rat éveillé, l'hypoxie provoque une augmentation significative de la ventilation qui passe de $267,4 \pm 48,6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ en air à $381,0 \pm 61,2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ à $FiO_2 = 0,12$. Cette augmentation de la ventilation-minute est liée à la fois à l'augmentation (non significative) du volume courant et à celle (non significative) de la fréquence respiratoire. Chez le rat anesthésié (groupe 2) l'hypoxie ne modifie pas significativement la ventilation-minute, ni la fréquence respiratoire ; le volume courant augmente légèrement, mais significativement.

Discussion

Les effets respiratoires de l'anesthésie générale ont été très étudiés depuis les débuts de l'anesthésie. L'anesthésie provoque des modifications de la mécanique ventilatoire⁷

responsables d'anomalies de la répartition de la ventilation et des rapports ventilation/perfusion. Ces modifications expliquent en partie l'hypoxémie per-anesthésique. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie est diminuée. L'atteinte de la mécanique ventilatoire et de la réponse à l'hypercapnie explique l'hypoventilation et l'augmentation de $PaCO_2$ sous anesthésie. La réponse ventilatoire à l'hypoxie est diminuée, voire abolie, par divers anesthésiques, dont l'halothane.⁴ Pour l'halothane, chez l'homme, cet effet indésirable se manifesterait pour des concentrations aussi faibles que 0,1 MAC,³ ce qui pourrait constituer un risque lors de la période de réveil.

L'étude de la réponse ventilatoire à l'hypoxie est habituellement faite dans des conditions d'isocapnie. L'adjonction de gaz carbonique aux mélanges gazeux inhalés permet de maintenir la capnie constante et d'éviter l'hypocapnie secondaire à l'hyperventilation induite par l'hypoxie. Dans ces conditions on essaie d'étudier le seul rôle du facteur hypoxique. Normalement, et en clinique humaine, la réponse ventilatoire à l'hypoxie s'accompagne d'une hypocapnie, hypocapnie qui interfère avec l'hypoxie pour ce qui est de la réponse ventilatoire.⁸ Mais cette hypocapnie peut aussi provoquer des modifications hémodynamiques générales ou locales (débit sanguin cérébral, par exemple) et métaboliques (hypokaliémie). Ces perturbations, potentiellement dangereuses en elles-mêmes, peuvent retentir sur le système respiratoire (mécanique, contrôle, échanges gazeux) et sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique artériels, dont le maintien dans des conditions les plus proches possibles de la normale est une des fonctions essentielles du système respiratoire.

L'hypothermie modifie profondément la respiration.⁹ Comme l'anesthésie provoque fréquemment une hypothermie,¹⁰ lors de toute étude de la ventilation sous anesthésie, le maintien de la température centrale à des valeurs normales est un impératif. C'est pourquoi nous avons contrôlé la température des rats anesthésiés dans les groupes 2 et 3. Pour la mesure de la ventilation sous anesthésie, la technique utilisée ne permet pas de réchauffer l'animal par des méthodes externes. C'est pourquoi l'anesthésie a été réalisée dans une autre enceinte chauffée, de manière à ce que, au bout de 60 minutes d'anesthésie, la température centrale soit légèrement supérieure ($38^\circ\text{C} - 38,5^\circ\text{C}$) à la température du rat en air, en faisant la supposition que la température ne diminuerait pas de plus de 1°C lors du test d'hypoxie pratiqué à une température ambiante de 24°C .

Les effets de l'halothane ont été étudiés au bout de 60 minutes d'inhalation d'une concentration égale à 1,1% dans les gaz inspirés. Soixante minutes d'anesthésie correspondent au temps habituellement admis pour que les concentrations alvéolaires, sanguine et cérébrale d'halothane soient stables. La concentration d'halothane

inspirée (1,1%) correspondant à l'ED₅₀ inspirée mesurée chez des rats de poids et d'âge comparables.¹¹

La plupart des résultats observés dans la présente étude sont en accord avec les données de la littérature. Les valeurs des gaz du sang artériel et de l'équilibre acido-basique chez le rat éveillé sont proches des données rapportées dans la littérature,¹¹ ainsi que les valeurs de ces paramètres chez le rat anesthésié avec de l'halothane.¹¹ Comme dans les autres espèces, et comme chez l'homme, chez le rat, l'anesthésie provoque une diminution de la ventilation, une hypoxémie et une hypercapnie. La diminution de la ventilation est liée à une diminution du volume courant et à une diminution de la fréquence respiratoire.

Comme on pouvait s'y attendre, chez le rat éveillé, l'hypoxie provoque une augmentation de la ventilation, liée en partie à une augmentation du volume courant, mais surtout à une augmentation de la fréquence respiratoire, comme l'ont observé d'autres auteurs.¹² Cette hyperventilation s'accompagne d'une hypocapnie et d'une alcalose ventilatoire.

L'observation la plus intéressante effectuée au cours du présent travail est la diminution de PaCO₂ au cours de l'abaissement de la FiO₂ de 0,21 à 0,12 sans modification significative de la ventilation minute, chez l'animal anesthésié avec de l'halothane. Les facteurs dont dépend la PaCO₂ sont la ventilation alvéolaire et la production de CO₂, elle-même liée à la consommation d'oxygène. Il est peu probable que la ventilation alvéolaire ait augmenté alors que la ventilation minute est passée de 180,0 ± 17,3 ml · min⁻¹ à 215,0 ± 31,5 ml · min⁻¹. En effet, la ventilation alvéolaire dépend de la ventilation de l'espace mort. Or celui-ci augmente au cours de l'anesthésie.¹³ De plus l'espace mort est augmenté par la diminution de température.¹⁴ La diminution de PaCO₂ peut s'expliquer par une diminution de VCO₂, elle-même liée à une diminution de V̇O₂. Dans les conditions expérimentales utilisées, de nombreux facteurs sont susceptibles de diminuer la V̇O₂, séparément ou conjointement : l'hypoxie, l'anesthésie, les modifications hémodynamiques suffisamment importantes pour abaisser le transport d'oxygène au-dessous d'un seuil critique.

Il est bien connue que chez de nombreux mammifères, adultes ou nouveaux-nés, l'hypoxie aiguë diminue la température centrale et le métabolisme. Récemment, Gautier et Bonora¹² ont montré chez le rat adulte, éveillé, que l'hypoxie (FiO₂ = 0,11) provoque une diminution de la température centrale (-0,93 ± 0,17°C) et une diminution de V̇O₂ (-8%). Chez le rat adulte, chémodénervé, les modifications sont plus importantes : diminution de température de 1,97 ± 0,20°C ; diminution de V̇O₂ de 29%. Il est à noter que le fait d'empêcher la diminution de température provoquée par l'hypoxie en réchauffant les

animaux (comme nous l'avons fait) ne modifie par la réponse métabolique à l'hypoxie.¹⁵

Les effets de l'anesthésie sur le métabolisme, chez l'homme, ont été étudiés dans les années 50. La V̇O₂ est diminuée sous anesthésie associant thiopental, N₂O et cyclopropane¹⁶ et sous anesthésie au thiopental.¹⁷ L'halothane diminue la V̇O₂ : - 17% pour Nunn et Matthews;¹⁸ de - 13 à - 41% pour Severinghaus ;¹⁹ - 27,6% pour Deutsch *et al.*²⁰ Il est intéressant de noter que la diminution de V̇O₂ provoquée par l'halothane, agent qui diminue l'activité des chémorécepteurs artériels périphériques²¹ et la réponse ventilatoire à l'hypoxie,² est du même ordre de grandeur que celle observée par Gautier et Bonora chez le rat éveillé et chémodénervé.¹² Ce pourrait être un argument supplémentaire en faveur de l'apparente "chémodénervation chimique" provoquée par l'halothane.¹¹ Il est possible que la diminution de V̇O₂, au cours d'une hypoxie sous halothane, soit modifiée par l'interaction hypoxie/halothane, interaction qui n'a pas été étudiée concernant la V̇O₂.

Une altération du transport de l'oxygène au cours de l'hypoxie sous anesthésie pourrait expliquer, du moins en partie, une diminution de V̇O₂. Il existe une relation entre l'apport d'oxygène (oxygen delivery, DO₂) et la consommation d'oxygène, V̇O₂.²⁰ Quand la DO₂ diminue, la V̇O₂ est maintenue par l'augmentation du coefficient d'extraction de l'oxygène (oxygen extraction ratio, OER), jusqu'à un point critique à partir duquel la demande d'O₂ ne peut être couverte par une augmentation supplémentaire d'OER. A partir de ce point la V̇O₂ diminue et elle devient dépendante de la DO₂.

La DO₂ dépend de deux facteurs : le contenu artériel en oxygène (CaO₂) et le débit cardiaque (Qc). Au cours de l'hypoxie, sous anesthésie, DO₂ diminue. Du seul fait de l'hypoxie, CaO₂ diminue. Hypoxie et/ou anesthésie peuvent diminuer Qc, ainsi qu'une éventuelle hypovolémie résultant des multiples prélèvements sanguins. La diminution de la concentration d'hémoglobine, observée dans la présente étude, entre FiO₂ 0,21 et FiO₂ 0,12 ne saurait avoir retenti sur l'hémodynamique systémique,²³ pas plus que sur CaO₂. Depuis les années 60, il a été montré que l'halothane diminue la pression artérielle systémique et le débit cardiaque,²⁰ du fait d'une dépression myocardique,¹⁹ associée à une vasodilatation périphérique²⁴ et à une altération de l'activité des barorécepteurs sinocarotidiens.²⁵ De son côté l'hypoxie, si elle est sévère, peut provoquer de profondes modifications hémodynamiques. Il a été montré, dès les années 20, qu'une "crise circulatoire"²⁶ se produit quand la PaO₂ s'abaisse au-dessous d'un "niveau critique" de 30-40 mmHg. Cross *et al.*²⁷ ont mis en évidence le rôle de la diminution de PaO₂ au niveau de la circulation carotidienne dans la genèse de cette "crise circulatoire". Il est possible que

la ligature d'une artère carotide ait favorisé les effets délétères de l'hypoxie. Dans notre étude, il n'y a pas eu de mesures hémodynamiques. Cependant, il est fortement probable que, du moins en ce qui concerne la pression artérielle systémique, cette dernière ait diminué sous anesthésie à FiO_2 0,14 et 0,12, ce qui s'est traduit par des difficultés pour effectuer les prélèvements de sang.

En conclusion : Alors que l'halothane supprime la réponse ventilatoire à l'hypoxie, la diminution de PaCO_2 provoquée par l'hypoxie est comparable chez les animaux éveillé et chez les animaux anesthésiés. La diminution de PaCO_2 provoquée par l'hypoxie chez l'animal anesthésié pourrait s'expliquer par une diminution de la consommation d'oxygène, elle-même due aux effets isolés, ou plus ou moins intriqués, de l'anesthésie, de l'hypoxie, de la diminution du transport de l'oxygène. Cette diminution de $\dot{V}\text{O}_2$ pourrait rendre compte, en partie, de la diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie provoquée par l'halothane. Des études supplémentaires, sur le même modèle et sur d'autres modèles permettant une meilleure analyse des divers facteurs impliqués, sont nécessaires pour expliquer les phénomènes observés et le rôle des différents facteurs incriminés.

References

- 1 Rehder K. Anaesthesia and the respiratory system. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 451-62.
- 2 Weiskopf RB, Raymond LW, Severinghaus JW. Effects of halothane on canine respiratory responses to hypoxia with and without hypercarbia. *Anesthesiology* 1974; 45: 350-60.
- 3 Knill RL, Gelb AW. Ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia during halothane sedation and anesthesia in man. *Anesthesiology* 1978; 49: 244-51.
- 4 Kafer ER, Sugioka K. Respiratory and cardiovascular responses to hypoxemia and the effects of anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1981; 19: 85-122.
- 5 Popovic V, Popovic P. Permanent cannulation of aorta and vena cava in rats and ground squirrels. *J Appl Physiol* 1960; 15: 727-8.
- 6 Bartlett D Jr, Tenney SM. Control of breathing in experimental anemia. *Respir Physiol* 1970; 10: 384-95.
- 7 Marsh HM, Southorn PA, Rehder K. Anesthesia, sedation, and the chest wall. *Int Anesthesiol Clin* 1984; 22: 1-12.
- 8 Cunningham DJC. Integrative aspects of the regulation of breathing: a personal view. In: Widdicombe JG. *MTP International Review of Science. Physiology, Series one, volume 2*. London: Butterworth. 1974: 303-69.
- 9 Gaudy JH, Sicard JF, Gauthier H, Maneglia R, Quignon M. Effets ventilatoires d'une hypothermie modérée (36°C - 28°C) chez le chien anesthésié à l'halothane. *Can J Anaesth* 1992; 39: 1094-8.
- 10 Morley-Forster PK. Unintentional hypothermia in the operating room. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 516-18.
- 11 Gaudy JH, Sicard JF, Maneglia R, Quignon M. Effets de l'halothane sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique artériels chez le rat intact et chez le rat chémodénervé. *Can J Anaesth* 1993; 40: 883-90.
- 12 Gautier H, Bonora M. Ventilatory and metabolic responses to cold and hypoxia in intact and carotid body-denervated rats. *J Appl Physiol* 1992; 73: 847-54.
- 13 Campbell EJM, Nunn JF, Peckett BW. A comparison of artificial ventilation and spontaneous respiratory with particular reference to ventilation-bloodflow relationships. *Br J Anaesth* 1958; 39: 166-75.
- 14 Severinghaus JW. Respiration and hypothermia. *Ann N Y Acad Sci* 1955; 80: 384-94.
- 15 Pedraz C, Mortola JP. CO_2 production, body temperature, and ventilation in hypoxic newborn cats and dogs before and after body warming. *Pediatr Res* 1991; 30: 165-9.
- 16 Shackman R, Graber SI, Redwood C. Oxygen consumption and anaesthesia. *Clin Sci* 1951; 10: 219-28.
- 17 Campbell EJM, Nunn JF, Peckett BW. A comparison of artificial ventilation and spontaneous respiration with particular reference to ventilation-bloodflow relationships. *Br J Anaesth* 1958; 30: 166-75.
- 18 Nunn JF, Matthews RL. Gaseous exchange during halothane anaesthesia: the steady respiratory state. *Br J Anaesth* 1959; 31: 330-40.
- 19 Severinghaus JW, Cullen SC. Depression of myocardium and body oxygen consumption with fluothane. *Anesthesiology* 1958; 19: 165-77.
- 20 Deutsch S, Linde HN, Dripps RD, Price HL. Circulatory and respiratory action of halothane in normal man. *Anesthesiology* 1962; 63: 631-8.
- 21 Biscoe TJ, Millar RA. Effects of inhalation anaesthetics on carotid body chemoreceptor activity. *Br J Anaesth* 1968; 40: 2-12.
- 22 Nightingale P. Optimization of oxygen transport to the tissues. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1993; 37: 98: 32-6.
- 23 Walsh GM, Ferrone RA, Tsuchiya M, Woods EF, Deland EC. Hemodynamic and metabolic responses to repeated blood sampling in the rat. *Am J Physiol* 1980; 239: H805-9.
- 24 Black GW, McArdle L. The effects of halothane on the peripheral circulation in man. *Br J Anaesth* 1962; 34: 2-10.
- 25 Biscoe TJ, Millar RA. The effect of halothane on carotid sinus baroreceptor activity. *J Physiol* 1964; 173: 24-37.
- 26 Sands J, De Graff AC. The effects of progressive anoxemia on the heart and circulation. *Am J Physiol* 1925; 74: 416-35.
- 27 Cross CE, Rieben PA, Barron CI, Salisbury PF. Effects of arterial hypoxia on the heart and circulation: an integrative study. *Am J Physiol* 1963; 205: 963-70.